Prof. LUIGI CONCETTI
DOCENTE DI PEDIATRIA NELLA REGIA UNIVERSITÀ DI ROMA
PRIMARIO NELL'OSPEDALE DEL BAMBINO GESÙ

(2)

NUOVE OSSERVAZIONI

SULLA

SIEROTERAPIA ANTIDIFTERICA

Estratto dal Bullettino della R. Accademia Medica di Roma
Anno XXII - 1895-96 - Fasc. VII.





ROMA
Tipografia Fratelli Centenari
Via degli Avignonesi, 32
—
1896



LUIGI CONCETTI. — Nuove osservazioni sulla sieroterapia antidifterica.

Credo interessante riferire a questa Accademia alcune mie nuove osservazioni a proposito della sieroterapia antidifterica, perchè quando altra volta ne parlai nel decorso anno, avevo concluso con un prudente riserbo in vista del poco materiale da me avuto sott'occhi e della benignità eccezionale colla quale allora decorreva in Roma la difterite. Ora che la mia personale esperienza è abbastanza aumentata, e che abbiamo avuto a combattere una epidemia di difterite ben grave, credo doveroso per me presentare delle conclusioni positive le quali fortunatamente collimano con quelle della maggior parte degli osservatori. Mi spinge altresì a far questo la deplorevole indifferenza che verso questo nuovo metodo di cura mi occorre constatare ogni giorno presso la massima parte dei medici di Roma, i quali o mostrano ignorarlo o affettano verso di esso uno scetticismo, una incredulità ed una repugnanza veramente inesplicabili, tenuto conto della enorme superiorità del medesimo verso gli altri metodi curativi, e della estrema gravezza della malattia che si è chiamati a combattere. Finalmente siccome, in questi ultimi tempi in specie, si sono addotti dei fatti isolati che gettano una brutta luce sulla sieroterapia e sui quali gli avversari della medesima si sono gettati come corvi avidi di preda ; fatti del resto per nulla probativi perchè male studiati e peggio interpetrati, così ho voluto mettere a confronto di questi, alcuni altri fatti analoghi di mia propria osservazione, per sfatare ancora

a.-

una volta quelle difficoltà che, da taluni forse in buona fede, vengono opposte al metodo curativo in parola. Infatti tenendo dietro alla letteratura odierna sulla sieroterapia antidifterica si vede una marcata tendenza di certuni (pochissimi fortunatamente) ad addebitare alla medesima le più svariate manifestazioni morbose che prima si attribuivano puramente e semplicemente alla difterite. La prima parte a questo proposito spetta ai reni ed all'urina (albuminuria, peptonuria, ematuria, nefriti, anuria, uremia). È stato detto che le iniezioni di siero dànno ipertermie talora notevoli da portare perfino la morte in pochi giorni non altrimenti esplicabile (?) che per la ipertermia medesima. Questo fatto sarebbe a temersi specialmente nei tubercolosi, e si sa quanto frequente sia la tubercolosi anche allo stato latente, nei bambini. Al siero antidifterico è stato attribuito di aumentare il potere patogeno di altri microrganismi (strepto e stafilococchi). Si sono messe in evidenza con un lusso di paurose descrizioni forme eruttive della cute, fatti dolorosi artralgici, ecc., si è fatta colpa al siero se un bambino cominciato a curare *in ottava giornata* di una difterite gravissima, è poi morto al 29° giorno per paralisi bulbare. Finalmente si sono riferiti dei casi di morti improvvise avvenute in bambini perfettamente sani e a cui a scopo preventivo era stata inoculata una dose profilattica di siero.

Ora si comprende facilmente come tutti questi fatti possano in parte spiegare la titubanza di molti nell'applicare la sieroterapia, e a dir vero se essi dovessero esser presi senza il beneficio dell' inventario sarebbe da esser molto guardinghi nell'applicare un metodo che tanti e tanto grandi pericoli racchiude, da doversi quasi temere più che la malattia stessa contro la quale dovrebbe essere diretto.

Intanto però è un fatto positivo che questi casi, diciamo così, sfortunati della sieroterapia sono pochissimi, e da contarsi si può dire, sulle dita, e gli avversari per progetto sono obbligati a passarseli religiosamente l'uno all'altro e rigirarli in mille modi per mostrare sotto vari aspetti i pochissimi ed incerti campioni di cui possono disporre. E le iniezioni di siero innocue e prodigiosamente benefiche, si contano a molte centinaia di migliaia. Se si dovesse fare addebito alla chinina di

tutte le morti per malaria malgrado essa, e di tutti gli inconvenienti e danni apportati dalla iniezione sottocutanea dei suoi sali, anche la chinina e più a ragione del siero antidifterico, dovrebbe essere bandita dalla terapia. Le statistiche della sieroterapia antidifterica, seguono a dimostrare sempre più il cammino trionfale che essa percorre. Ho potuto raccogliere una statistica di circa 30,000 casi di difterite curati in tutte le parti del mondo, con una mortalità di appena il 15 %, cifra tanto più consolante in quanto che le grosse cifre statistiche sono fornite dagli ospedali ove si sa che tanti bambini vengono portati in condizioni aggravatissime, e che molte morti accadono soltanto dopo poche ore dalla cura iniziata. E se dal numero di quei morti si potessero detrarre quelli in cui la cura non potè espletare la sua efficacia perchè troppo tardi applicata, quelli che morirono per infezioni concomitanti o consecutive, o per altri accidenti contro cui la sieroterapia non ha nulla che fare, allora evidentemente si potrebbe costatare come la mortalità per difterite resterebbe positivamente al di sotto delle comuni malattie dell' infanzia.

Dal 12 novembre 1894 a tutto il maggio 1896 io ho trattato colle iniezioni di siero curativo 77 bambini, di cui 40 all'ospedale e 37 nella clientela privata. L'esame batteriologico ha costatato il bacillo di Loeffler in 54 casi; in 2 dette risultato negativo; in 21 non fu fatto. Di questi 77 casi ne furono osservati 6 nel 1894, 33 nel 1895 e 38 nei primi cinque mesi del 1896. Di questi 77 bambini 61 sono guariti e 16 morti: la percentuale di questi ultimi è di 20,77, cifra un poco più alta di quella generale or ora riferita. A seconda della localizzazione della malattia ho avuto:

	Casi	Guariti	Morti	Mortalità %
Difterite delle fauci	36	33	3	8,33
„ della laringe (crup primitivo)	25	22	3	12 —
„ delle fauci e della laringe .	16	6	10	62,50
Totale . . .	**77**	**61**	**16**	**20,77**

Nei malati di ospedale la mortalità è stata maggiore che non in quelli curati in città; e ciò si spiega per le peggiori

condizioni in cui i primi vi vengono abitualmente condotti. In genere nell'ospedale predominano i casi di crup, e quelli che vengono a periodo inoltrato di malattia.

	Casi	Guariti	Morti	Mortalità °/₀
Ospedale.	40	30	10	25 —
Città	37	31	6	16,21

Fra i 16 morti però se ne contano 8 in cui la morte avvenne fra le 2 e le 12 ore da quando fu fatta la iniezione di siero: e precisamente 3 casi di crup primitivo, 1 di difterite delle fauci e 4 di crup e difterite delle fauci. Coscienziosamente questi 8 casi non possono essere calcolati come insuccessi, perchè in essi si può dire che la cura non si fece, o almeno non ebbe tempo di esplicare la sua azione. Ed allora la statistica dovrebbe essere presentata così modificata:

	Casi	Guariti	Morti	Mortalità °/₀
Difterite delle fauci.	35	33	2	5,71
" della laringe (crup primitivo)	22	22	0	0,00
" delle fauci e della laringe .	12	6	6	50,00
Totale . . .	**69**	**61**	**8**	**11,59**

Fra gli 8 morti nelle prime 12 ore ve ne sono 2 in cui si trattava di un crup primitivo rapidamente discendente, e nei quali dall' inizio costatato del male alla morte, decorsero in uno 22 e nell'altro 29 ore. L' iniezione fu fatta rispettivamente 2 e 10 ore prima della morte. All'autossia, ed i pezzi anatomici presentai agli studenti della mia clinica, si trovò una produzione pseudo-membranosa che dalla laringe era diffusa ai bronchioli più sottili di ambo i lati, tanto che premendo una sezione di polmone, fuoriuscivano dai bronchioli dei zaffi solidi di fibrina che ne ostruivano il lume. Ora in questi casi l' insuccesso della sieroterapia è spiegabilissimo se si rifletta che la causa della morte è dovuta più alla rapida ostruzione delle vie aeree e consecutiva asfissia, che all' intossicamento differico, e che la morte avviene in modo tanto rapido da non dar tempo ai siero di spiegare la sua azione nè generale e tanto

meno locale. È questo forse l'unico caso in cui malgrado l'intervento precoce della sieroterapia, si perda il malato. Infatti si sa che il successo è tanto più sicuro, quanto prima si inizia la cura, tanto che le statistiche di Heubner, Baginscky, Bouchard, ecc., dànno, nei casi curati fin dal primo giorno, la mortalità dal 0 al 2,5 % al più. Recentemente è stata pubblicata la statistica di una epidemia di difterite avutasi a Chicago dall'ottobre 1895 all'aprile 1896, ove 1658 casi costatati batteriologicamente sono stati curati colle iniezioni di siero, ed ove si ha una valida conferma di questo fatto, mentre risulta splendidamente la efficacia della sieroterapia. A seconda del giorno in cui fu iniziata la cura si hanno i seguenti risultati:

1° giorno:	Casi 256	Morti 0	Mortalità 0,00 %
2° "	356	5	1,40
3° "	660	21	3,18
4° "	289	38	13,14
5° "	97	33	33,95

Ritornando alla mia statistisca personale la quale, non volendo considerare i casi ove la morte avvenne nelle prime 12 ore, risulterebbe di 69 casi coll'11,59 % di mortalità, debbo aggiungere che anche questa cifra non deve essere addebitata tutta all'insuccesso della sieroterapia.

Degli 8 morti dovrebbero detrarsene ancora altri 2 che meritano una speciale considerazione.

Il primo, De Benedetti Giulio di anni 4 era all'Ospedale per tubercolosi polmonare. Fu preso il 26 marzo 1896 da difterite che in 24 ore aveva invaso tutto il cavo nasale, le fauci, la laringe, con ingorgo notevole dei gangli sotto e retro-mascellari e reperto positivo del bacillo di Leoffler. Ebbe iniettate 3000 unità antitossiche. Morì al terzo giorno. L'autossia constatò ingorgo ghiandolare quasi scomparso, fauci deterse di essudati, narici non più ostruite e con brani disgregati di false membrane, epiglottide leggermente arrossata, cavo laringeo e trachea arrossati con leggere stratificazioni di muco. Le ghiandole peribronchiali erano grosse e caseificate: pulmonite tubercolare con vaste escavazioni nel lobo superiore destro: pulmo-

nite lobulare e pseudolobare a sinistra. Aderenze pleuriche antiche a destra. Milza ingrandita ed aderente al diaframma per antico processo di plerisplenite: anche il fegato presentava le stesse aderenze. Reni di apparenza normale: nelle urine non vi era stata albumina. Non vi era stata ipertermia, anzi la temperatura era scesa dal massimo del primo giorno di 39,3 a 38,3 e 38. Ora in questo caso la morte più che addebitarsi alla difterite la quale anzi era in via di avanzata guarigione, deve attribuirsi alla tubercolosi di cui l'autossia rilevò la gravezza di processo.

Il secondo caso è anche più interessante. Zappi Umberto dell'età di 13 mesi, venne all'Ospedale il 22 aprile 1896 malato da 4 giorni con difterite delle fauci, del naso e della laringe. La cura di questi quattro giorni era stata espletata da qualche sciroppo e da due sanguisughe applicate allo jugulum!! Onore al collega! Le condizioni generali erano gravissime, vi era rigurgito di liquidi per le narici, e il bambino rifiutava di nutrirsi, era agitato, il polso era celere e piccolissimo. Ebbe iniettate 4000 u. i.. Si fecero iniezioni di caffeina, di cognac. Morì il 28 aprile ossia dopo 6 giorni dall' ingresso nell'Ospedale. La temperatura che nei primi giorni era normale (36,4, 37, 37,4) salì la sera del terzo giorno a 38,9 ed oscillò poi fino alla morte fra 38,4 e 39. Il quarto giorno comparvero due ascessi uno sul dorso del naso e uno sul labbro superiore che il giorno appresso furono aperti con esito di pus. All'autossia si trovarono le fauci deterse, le mucose della laringe, della trachea e dei bronchi semplicemente arrossate con scarso essudato muco-purulento; broncopulmonite destra dell'apice e sinistra della base, pericondrite delle cartilagini nasali con ascesso vasto come una mandorla estendentesi al periostio della branca montante del mascellare superiore di destra: altro ascesso nello spessore del labbro superiore a sinistra: un terzo ascesso sottocutaneo sulla linea ascellare anteriore di sinistra in corrispondenza della terza costola. L'esame batteriologico aveva durante la vita rilevato bacilli di Loeffler associati a streptococchi e stafilococchi. All'autossia fatta 10 ore dopo la morte si trovò lo stesso reperto nel muco della laringe, nei polmoni in corrispondenza dei processi bronco-pulmonitici, e nell'ascesso nasale. Nell'ascesso del labbro

e della parte toracica si trovarono pure streptococchi e stafilococchi, i quali si trovarono pure abbondantissimi nel sangue preso dall'orecchietta destra del cuore e dalla polpa splenica con predominio costante dei primi. Lo stafilococco isolato era il piogeno aureo, che inoculato in due cavie produsse un flemmone vasto e la morte in 24 ore. Anche in questo caso la sieroterapia raggiunse il suo scopo di limitare e guarire in gran parte l' infezione difterica e il bambino morì per una positiva ed accertata infezione strepto-stafilococcica contro cui si sa essere impotente il siero antidifterico. Ora io in altre mie comunicazioni ho dimostrato e insistito su queste infezioni concomitanti e secondarie della difterite le quali ne aggravano enormemente la prognosi e che spesso rendono frustranea l'applicazione del siero curativo perchè è da esse che i bambini vengono uccisi e non dalla difterite stessa. Molte forme gravi, settiche, devono la loro estrema gravezza e la loro mortalità più ad alcuni streptococchi e stafilococchi peculiarmente virulenti, che al bacillo di Loeffler. E in queste contingenze si comprende come dopo le iniezioni di siero si vedano magari migliorare e guarire i fatti locali, ma la febbre persiste o si fa più elevata, le condizioni generali non migliorano e si fanno più gravi, ed il bambino muore in preda ad una acuta setticoemia che il più delle volte passa inosservata. Perchè queste infezioni concomitanti o secondarie da molti vengono negate o tenute in non conto, e solo pochissimi si sono presi la cura di studiarle. In questo modo si spiegano i comunicati che di tanto in tanto vediamo fare nelle accademie e nei giornali specialmente di Francia, di bambini che dopo le iniezioni di siero sono divenuti ipertermici e sono morti, malgrado che migliorassero della difterite ; e in cui l'autossia non rilevò la causa della morte, quasi che le catene di streptococco o gli altri microrganismi patogeni dovessero vedersi ad occhio nudo! Anzi in qualche caso, che è stato pure oggetto di molte discussioni, non si è neppure fatta l' autossia ! Ma intanto si dice apertamente o si insinua che queste ipertermie e queste morti devono attribuirsi al siero, e perciò si consiglia la estrema prudenza nell' usarlo, e si mette in diffidenza il pubblico, e si dànno nuove armi agli avversari teorici della sieroterapia e di tutto quello che è progresso scientifico e terapeutico.

Dei sei morti che restano, dirò brevemente che due avevano difterite delle fauci e del naso, e fu iniziata la cura al terzo giorno : uno aveva localizzazioni alle narici, alla faringe e alla laringe, la cura fu in esso iniziata al secondo giorno e la morte avvenne venti ore dopo la prima iniezione e quattro ore dopo la seconda : all'autossia si rinvenne bronco-pulmonite bilaterale. Gli ultimi tre furono presi in cura al quarto, quinto e sesto giorno; avevano anche essi localizzazioni faringee, laringee e bronco-pulmonite.

Come si vede la maggior parte degli insuccessi della sieroterapia non dipendono da mancata azione della medesima, ma da cause indipendenti, e queste sono :

1. L' intervento troppo tardivo ; per cui non sono mai abbastanza da biasimare quei medici che aspettano che il caso si aggravi, e vi ricorrono all'ultimo momento per incolpare poi dell' insuccesso non sè stessi, ma la sieroterapia che non seppe operare il miracolo.

2. Le infezioni secondarie e concomitanti (streptococco, stafilococco, diplococco) che sono cagione di morte per fatti bronco-pulmonitici, o per vere setticoemie acute.

3. La rapida asfissia quando si tratta di invasioni repentine di tutto l'albero aereo con ostruzione dei piccoli bronchi.

4. Finalmente vi è ancora da considerare la poca resistenza e la poca reazione organica data, o dalla troppo tenera età, o da gravi malattie pregresse o in atto (morbillo, scarlattina, tubercolosi), e per cui gli elementi cellulari vengono rapidamente avvelenati senza che abbiano la forza di reagire con la produzione dell'antitossina. È il caso del bambino De Benedetti Giulio, affetto come dissi da grave tubercolosi. E riguardo all'età, la mia statistica conferma quelle riferite dagli altri osservatori, che cioè la prognosi è tanto più grave, quanto più tenera è l'età del bambino.

Fino ad 1 anno	Casi 4	Morti 2	Mortalità 50 — %
Da 2 a 3 anni	32	7	21,77
„ 4 5 „	22	5	22,72
„ 6 8 „	19	2	10,52

Si dovrebbe aggiungere ancora la troppa parsimonia nell'iniettare il siero. Ho letto e ho veduto da taluni adoperarsi dosi troppo piccole: 3-5 centimetri cubici, corrispondenti a 500 unità immunizzanti. Specialmente nei casi gravi occorre spingere le dosi molto in alto. Nei casi comuni, specialmente se la cura potè iniziarsi al primo e secondo giorno, la dose che inietto corrisponde alle 2000-3000 unità immunizzanti: 1000 appena costatata la malattia, senza attendere il responso dell'esame batteriologico, 1000 dopo 24 ore, e per maggiore sicurezza altrettante al terzo giorno. Nei casi più gravi, sia che la malattia sia in stadio molto avanzato, sia che vi sieno localizzazioni laringee in cui vi è sempre a temere la diffusione alla trachea e ai bronchi, la prima iniezione si può fare di 1500-2000 unità, la seconda e anche la terza si ripeteranno alla distanza di 12 ore: in media in tali contingenze nelle prime 24 ore inietto 3000 unità. Ecco la quantità di antitossina iniettata nei miei malati:

Unità immunizzanti		1000		casi	4
"	"	da 1000	a 2000	"	16
"	"	2000	3000	"	32
"	"	3000	4000	"	12
"	"	4000	5000	"	8
"	"	5000	6000	"	4
"	"	10000		"	1

Anche dalle dosi forti non ho mai avuto a lamentare inconvenienti di sorta, come apparirà meglio dalle osservazioni che seguiranno. Per quello che riguarda la qualità del siero adoperato, in 57 casi mi ha servito benissimo quello preparato dal Prof. Sclavo all'Istituto di Igiene della Direzione di Sanità del Regno: in 14 casi ho adoperato il siero Behring della casa Lucius, Meister e Brüning di Höchst: in 2 casi quello di Roux dell' Istituto Pasteur; in 3 casi quello di Sclavo e Behring, promiscuamente, ed in uno quello di Behring e di Roux.

Per quello che riguarda l'azione della sieroterapia sulla località malata, debbo qui ripetere quello che in altre circostanze ho scritto, che cioè essa non è tanto rapida come da taluni si è osservato. Nei casi a localizzazione faringea, la scomparsa

dell'essudato varia da 2 a 12 giorni. In media si può dire che nel più dei casi scomparve fra il 4° e il 6° giorno. L'essudato comincia col rammollirsi, collo sgretolarsi e cadere a piccoli brani, intanto che sui limiti la mucosa si arrossa, producendo quasi una reazione flogistica delimitante. Quando l'essudato si riproduce è più sottile, più trasparente, meno aderente. Può verificarsi nelle prime 12-24 ore una diffusione di processo ma in genere essa si arresta, e dopo 24 ore dalla cura iniziata non l' ho visto mai progredire. Mai ho veduto il processo diffondersi dalla faringe alla laringe: in tre casi in cui all' inizio della cura vi era già un accènno di interessamento laringeo, questo si è rapidamente arrestato. Più rapida che non sugli essudati pseudo-membranosi, è l'azione sugli ingorghi ghiandolari. Questi già dopo le prime 24 ore diminuiscono notevolmente e scompaiono del tutto anche persistendo l'essudazione faringea.

Nei casi di semplice localizzazione laringea (crup primitivo), verso le 18-24 ore dalla prima iniezione, si avverte il primo miglioramento nel senso che diminuisce notevolmente la stenosi col caratteristico rumore di ispirazione prolungata a sega, con infossamento dello jugulum e dell'epigastrio. In proseguo, il miglioramento si accentua colla tosse che perde il timbro afono ed abbaiante e si fa più grassa; poi la voce si fa meno afona, meno rauca. Qualche volta si espellono false membrane piuttosto grosse, ma per lo più la eliminazione si fa a piccoli brandelli. Pare che si ripeta nella laringe lo sgretolamento delle false membrane che si osserva nella faringe; ed infatti qualche falsa membrana emessa intera appare rammollita, e come fenestrata. Ne conservo esemplari nella clinica. Il rammollimento delle false membrane laringee e la cessazione del processo essudativo, pare che sieno la causa della rapida cessazione della stenosi, anche quando le false membrane non ancora sono eliminate. È raro che occorra un atto operativo (intubazione o tracheotomia), specialmente se alla sieroterapia non si ricorse troppo tardi. In tre casi gravissimi in cui credevo necessaria la intubazione, la imminenza del pericolo scomparve rapidamente, e si può dire da un'ora all'altra in corrispondenza della 20ª-24ª ora dalla prima iniezione di siero eseguita. Si deve dire che l'effetto sulla località è molto più evidente nel crup che nella difte-

rite delle fauci, non tanto per la scomparsa o no della falsa membrana, ma per gli effetti sui gravi fenomeni stenotici della localizzazione laringea.

In un caso occorsomi col dott. Egidi, si dovette fare prima la intubazione e poi la iniezione di siero, tanto era imponente l' indicazione di riparare alla imminente asfissia : si era in 6ª giornata di malattia durante il qual tempo la cura era stata espletata da sciroppi e da applicazione di mosche di Milano! La bambina guarì Altre due volte ho fatto praticare la intubazione, in uno per crup primitivo, nell'altro per crup associato a difterite delle fauci, ma con esito infausto, essendo che vi era già diffusione e stenosi bronchiale. In due casi feci tracheotomizzare il bambino e l'esito fu felice in uno, infausto nell'altro per manifesta diffusione già avvenuta nei bronchi. Ma se l'asfissia non si impone e si può attendere 12-24 ore l' influenza del siero, si potrà, come ripeto, fare a meno di atti operativi. Come risulta infatti dalla mia statistica di 22 crup primitivi guariti solo in uno necessitò la intubazione, e in uno la tracheotomia, e dei 6 guariti con crup e difterite delle fauci nessuno fu operato. Anche nella localizzazione laringea della difterite si osserva il fatto del non estendersi del processo dopo che l'azione del siero si cominciò ad esplicare.

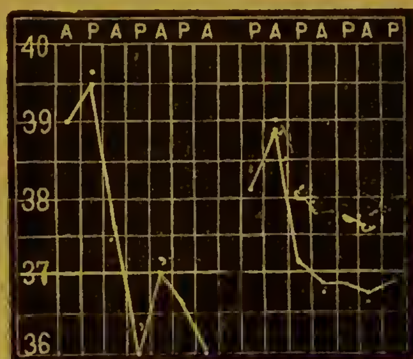
Ed infatti attualmente sono eccezionali le tracheotomie secondarie alla intubazione, mentre prima della sieroterapia erano frequentissime e costituivano uno degli argomenti contro la diffusione della intubazione. È naturale perciò che, anche per il fatto della rapida cessazione della stenosi in seguito all' iniezione di siero, oramai la tracheotomia sia posta in seconda linea fra gli atti operativi contro la difterite laringea, e da tutti ad essa venga preferita la intubazione. Solo in tre casi ho avuto dopo la cura specifica diffusione in basso con fatti di bronchite e di bronco-pulmonite accompagnati in due da ipertermia. Non so quali altri elementi patogeni fossero stati in gioco. In ogni modo seguitai le iniezioni di siero, applicai le compresse fredde al torace, aggiunsi le iniezioni di olio canforato e di caffeina, e potei registrare due guarigioni ed un insuccesso. L'esame batteriologico di quest'ultimo caso aveva rivelato bacilli di Loeffler, streptococchi e diplococco lanceolato di Fränkel. Ne-

gli altri che morirono con fatti di bronco-pulmonite, questa già esisteva quando la cura fu iniziata, e si trattava, come dissi, di casi molto avanzati.

Anche le localizzazioni nasali si emendano abbastanza evidentemente e dopo 3-4 giorni cessa lo scolo sanioso dalle narici e queste si fanno permeabili all'aria.

L'azione della sieroterapia sulle condizioni generali di un bambino difterico, è ancora più evidente che non quella sulle manifestazioni locali. Nella massima parte dei casi ho veduto che la temperatura si abbassa rapidamente entro le 24 ore per restare costantemente alla norma o sotto, come appare dai tracciati 1 e 2 che scelgo tra i molti. In qualche raro caso la rapida

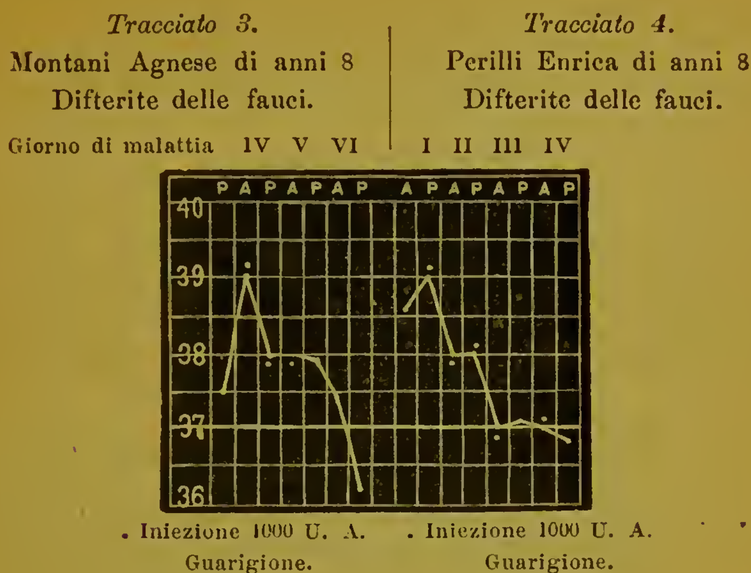
Tracciato 1.	*Tracciato 2.*
De Dominicis Augusto, anni 3	Maranno Antonio di anni 4.
Difterite delle fauci.	Crup primitivo.
Giorno di malattia II III IV V	II III IV



. Iniezione 1000 U. A. . Iniezione 1000 U. A.
, » 500 U. A.
Guarigione. Guarigione.

discesa si arresta a metà, e dopo una sosta di 12-24 ore ad una temperatura più bassa ma non ancora normale, si va all'apiressia completa (v. tracciati 3 e 4, pag. seguente). In altri casi la defervescenza si fa dopo 2-4 giorni, durante i quali si hanno delle oscillazioni di abbassamenti e di innalzamenti quotidiani o biquotidiani con tendenza però a temperatura sempre e progres-

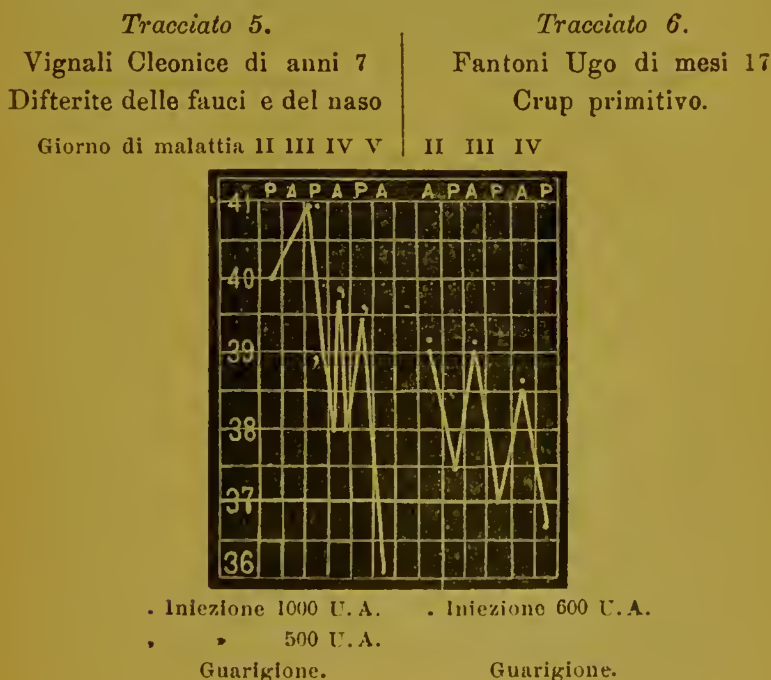
sivamente più bassa (v. i tracciati 5 e 6). Questo modo di discendere della temperatura, era stato osservato anche da altri, e Baginsky lo attribuisce a dosi di siero iniziali troppo piccole



Tracciato 3.
Montani Agnese di anni 8
Difterite delle fauci.
Giorno di malattia IV V VI
. Iniezione 1000 U. A.
Guarigione.

Tracciato 4.
Perilli Enrica di anni 8
Difterite delle fauci.
I II III IV
. Iniezione 1000 U. A.
Guarigione.

e insufficienti. Io l'ho osservato anche colle dosi usuali. Finalmente vi sono dei casi in cui dopo la prima e la seconda inie-



Tracciato 5.
Vignali Cleonice di anni 7
Difterite delle fauci e del naso
Giorno di malattia II III IV V
. Iniezione 1000 U. A.
, » 500 U. A.
Guarigione.

Tracciato 6.
Fantoni Ugo di mesi 17
Crup primitivo.
II III IV
. Iniezione 600 U. A.
Guarigione.

zione di siero, la temperatura si innalza di 1-2 gradi (v. tracciati 7 e 8) e dopo aver tenuto qualche ora il *fastigium*, scende rapidamente alla norma.

Tracciato 7.	*Tracciato* 8.
Pieri Ignazio di 1 anno.	Carboni Luigi di 2 anni.
Difterite delle fauci e della laringe.	Difterite delle fauci.

Giorno di malattia II III IV | II III IV



. Iniezione 1000 U.A. ; Iniezione 800 U.A.
, » 500 U A. . » 1000 U.A.
Guarigione. Guarigione.

Ora alcuni medici francesi si sono allarmati di queste ipertermie che han visto succedere alle iniezioni di siero, ed al quale ne hanno attribuito la causa. Secondo essi sarebbero specialmente i bambini tubercolosi che risentirebbero in modo così dannoso l'azione del siero, e si mostrano pieni di timori per le conseguenze che in bambini scaduti per la tubercolosi, e per l'infezione difterica sopraggiunta potrebbe arrecare un innalzamento di temperatura di uno o due gradi. Ora io veramente non so quali argomenti essi posseggano per sostenere *sic et simpliciter* il loro asserto. In primo luogo ciò avviene molto raramente. Le mie osservazioni non sono che la conferma di quello che hanno osservato migliaia di medici, che cioè nella maggior parte dei casi si ha abbassamento rapido, più raramente graduale della temperatura. Non solo. Nei casi da me osservati, come si può vedere dalle tabelle relative, l'innalzarsi della temperatura non mi ha trattenuto dal fare nuove iniezioni di siero dopo le quali la temperatura è caduta definitivamente. Ora io dico che se la ipertermia fosse stata prodotta dal siero, le nuove iniezio-

ni invece di dare la defervescenza avrebbero dovuto proseguire nella loro azione ipertermizzante. E riguardo alla tubercolosi ho due tracciati che contraddicono apertamente le osservazioni dei medici di Francia. Il primo appartiene al bambino di cui sopra ho riferito, e in cui all'autossia si trovarono vaste caverne polmonari, e masse di glandole peribronchiali caseificate (tracciato 9). Come si vede, malgrado la evidente tubercolosi,

Tracciato 10.
Pandori Alfonso di anni 8.
Crup primitivo.
Tubercolosi polmonare.

Tracciato 9.
De Benedetti Giulio di anni 4.
Difterite delle fauci e del naso.
Tubercolosi con caverne all'apice del polmone destro.

Giorno di malattia I II III IV V VI VII | I II III IV

; Inizio del crup.
. Iniezione 1000 U. A.
: Guarigione del crup.

. Iniezione 1000 U. A.
, » 500 U. A.
+ Morte.

e malgrado le iniezioni di siero piuttosto energiche (in 48 ore ebbe iniettate 3000 unità immunizzanti), la temperatura si abbassò subito di oltre un grado e poche ore prima di morire era di 36,6. Il secondo appartiene a un bambino di 8 anni che stava all'ospedale perchè malato di tubercolosi polmonare. La mattina del 28 marzo 1896 fu preso da crup. L'esame microscopico degli escreati dette risultato positivo riguardo al bacillo di Koch. Quello batteriologico lo dette ugualmente positivo riguardo a quello di Loeffler. In 24 ore ebbe iniettate 3000 unità, e guarì del crup in 5-6 giorni. Se si osserva la curva termometrica si vede che i giorni che tennero dietro alle iniezioni di siero la temperatura fu relativamente bassa oscillando fra 37,9 e 38,6 :

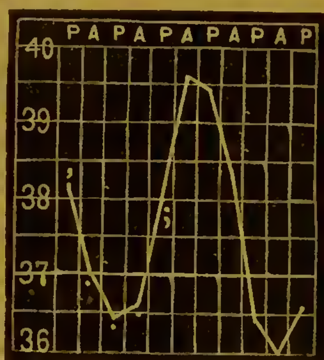
mentre nei giorni precedenti, e in quelli che seguirono alla guarigione del crup si avevano dei massimi che oscillavano tutti i giorni fra 39,5 e 39,9. (Vedi tracciato 10.)

Quando durante e dopo la cura sieroterapica si vedono degli innalzamenti più o meno costanti di temperatura, per lo più se ne rinviene la causa. Una volta la potei trovare in una zona di eresipela sviluppatasi attorno a due eruzioni acneiche ulcerate sulla gamba destra. La temperatura abbassò collo svanire della eresipela (vedi tracciato 11). In un altro caso si trattò di

Tracciato 11.

Novelli Bruno di anni 3. — Crup primitivo. - Eresipela.

Giorno di malattia III IV V VI VII VIII



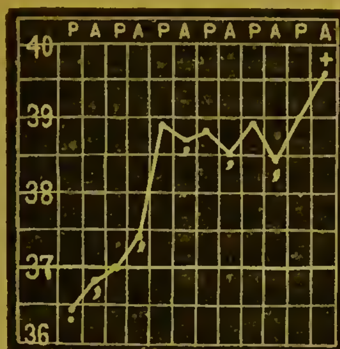
, Iniezione 600 U. A.
. Iniezione 1000 U. A.
: Una zona di eresipola sulla gamba destra.
Guarigione.

una infezione setticoemica strepto-stafilococcica con ascessi multipli, e di cui prima ho accennato brevemente la storia (v. tracciato 12, p. seguente). In altri casi erano processi bronco-pulmonitici che proseguivano malgrado la guarigione della forma difterica (v. tracciati 13 e 14, p. seguente). Di quante ipertermie attribuite al siero si troverebbe la ragione se si facesse un esame accurato e *completo* del singolo caso clinico! Non si può però negare che alcune volte compaiano delle forme febbrili accompagnate da eruzioni cutanee (orticaria, eritemi polimorfi) e delle quali non si potrebbe non attribuire l'origine all'azione del siero. Dico del siero in genere perchè si sono osservate prodotte da altri sieri terapeutici e da sieri normali, e sembra dipen-

Tracciato 12.

Zappi Umberto di 1 anno. — Difterite delle fauci, del naso e della laringe. Setticoemia strepto-stafilococcia.

Giorno di malattia IV V VI VII VIII IX X



. Iniezione 1000 U. A.
, Iniezione 500 U. A.
+ Morte.

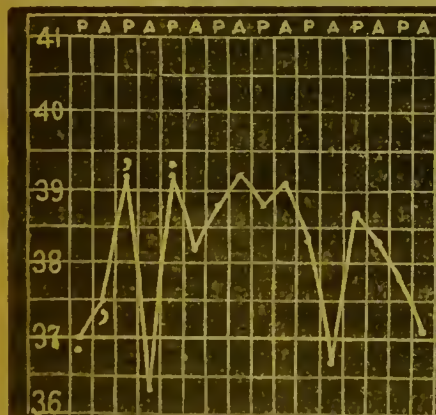
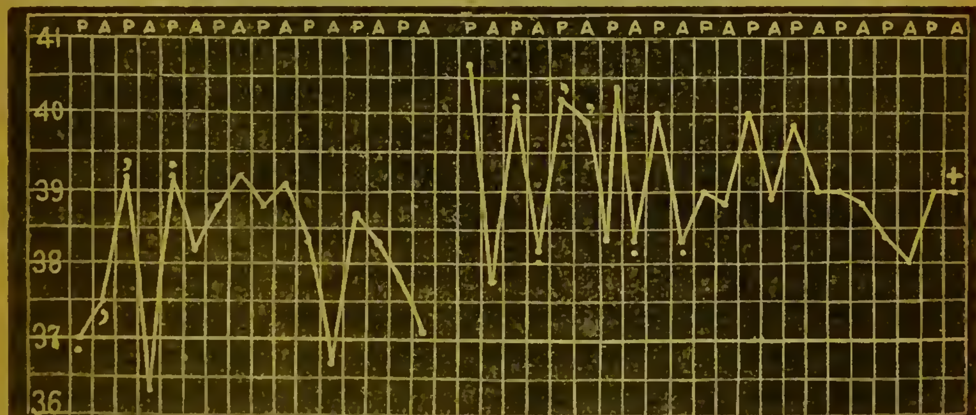
dano da alcune peculiari condizioni in cui si trova l'animale produttore, perchè, per esempio, per il siero antidifterico, si sono avute adoperando quello fornito da un dato cavallo, e non adoperando quello di altri. Io ne ho avuti solo 6, il che di-

Tracciato 13.
Gaudini Ugo di 16 mesi.
Crup primitivo - Broncopulmonite.

Giorno di malattia IV V VI VII VIII IX X XI

Tracciato 14.
Ceccarelli Annunziata di 8 anni.
Difterite delle fauci.
Crup - Broncopulmonite.

II III IV V VI VII VIII IX X XI XII

. Iniezione 1000 U. A.
, Iniezione 500 U. A.
Guarigione.

. Iniezione 1000 U. A.
, Iniezione 600 U. A.
+ Morte.

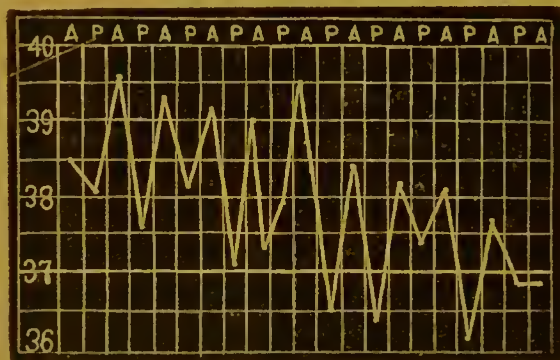
mostra che non sia un avvenimento tanto frequente come da alcuni si vuol far credere, e dei 6 casi 4 ne ho osservati nel novembre, diccmbre 1895, mentre nessuno ne ho avuti fra i 38 difteriei curati nel corrente anno 1896.

Tali febbri vengono in generale 6, 10, 12 giorni dopo le iniezioni e quando il malato è per lo più in avanzata convalescenza, durano 3, 6 giorni, raramente di più, hanno un tipo remittente o nettamente intermittente con una esacerbazione giornaliera per lo più matutina, e che corrisponde quasi sempre ad una nuova *poussée* di eruzione cutanea. Annetto un tracciato appartenente ad una bambina di 8 anni, in cui la difterite iniziò il 21 novembre e in cui il 22, 23 e 24 furono iniettate 1000 unità per volta, e in cui la febbre e l' eruzione di orticaria si manifestò verso il 2 decembre, durando fino al giorno 11 di detto mese (vedi tracciato 15). Sono conseguenze fastidiose, ma che mai ho veduto nemmeno da lontano assumere un aspetto di gravezza, e tanto meno minacciare la vita dei bambini.

Tracciato 15.

Ciniselli Valentina di anni 8. — Orticaria e febbre da siero.

3 dicembre 1895.



Difterite iniziata il 21 novembre — Iniettate 3000 U. A. (22-23-24 novembre)

Voglio ora richiamare l'attenzione su altre condizioni generali di cui abitualmente poco si tiene conto. Nei bambini malati di difterite, uno dei segni pronostici molto attendibili, è lo stato dell'appetito. Vi sono forme di apparenza molto grave, ma in cui i bambini conservano buono l'appetito per i cibi. Quan-

do ciò si verifica e fino a che questo stato si mantiene, la prognosi si può fare con molta probabilità favorevole, perchè il bambino guarirà quasi sicuramente. Al contrario vi sono dei casi in cui i bambini rifiutano qualunque sorta di alimentazione con una ripugnanza, con una ostinatezza quale non ho veduto avvenire in nessun'altra malattia. I bambini non accettano che acqua pura, e vogliono anche vederla attingere dalla bottiglia e magari dalla fonte, per essere sicuri di non venire ingannati. In questi casi la prognosi è gravissima ed, almeno secondo la mia esperienza, posso ritenere che sia il segno pronostico da tenersi a calcolo a preferenza di qualunque altro. Ora, con l'uso della sieroterapia, io ho veduto questo : 1. Quando l'appetito è buono, esso si conserva tale, e mai lo ho veduto diminuire o cessare sotto l' influenza della cura : la prognosi è favorevole e si può quasi assicurare la guarigione del bambino. 2. Quando già all' inizio della cura esistono i fatti accennati di ripugnanza all'alimentazione, la prognosi anche con la sieroterapia deve farsi sempre riservata. In molti casi, dopo 24 ore, i bambini cominciano coll'accettare un poco di latte, un poco di vino con uovo, o almeno oppongono un rifiuto meno energico, meno ostinato. È già un segno favorevolissimo e dà adito a sperare bene per l'esito della malattia. Infatti per lo più il miglioramento prosegue, e dopo le 48 ore i bambini si nutriscono bene ed hanno le massime probabilità di guarigione. Quando al contrario dopo le 24, 36, 48 ore persiste il rifiuto assoluto al cibo, la prognosi deve farsi in genere sfavorevole, malgrado che le condizioni locali accennino ad un notevole miglioramento. Tra le mie storie cliniche ne ho alcune molto dettagliate e molto probative a tale riguardo. Sono quei casi in cui l' intervento fu molto tardivo, e in cui l'avvelenamento difterico, era già molto avanzato, o in cui fatti di infezioni secondarie avevano preso il sopravvento.

Un altro sintoma molto importante, è il riposo. Le notti insonni, agitate, in cui i bambini non trovano modo di dormire, per 15, 30 minuti di seguito, costituiscono anche esse un segno prognostico sfavorevole molto attendibile, e su cui la sieroterapia ha una benefica influenza. La maggior parte dei bambini gravi che io ho curato con le iniezioni di siero, passavano la

prima notte inquieti, senza prender sonno, come avveniva nelle notti precedenti alla cura. Ma nella notte successiva veniva il sonno ristoratore e si poteva emettere una prognosi favorevole. In alcuni casi ho veduto la notte successiva alla prima e alla seconda iniezione dividersi in due parti: nella prima essere accentuata la smania, l' insonnia : nella seconda metà venire il riposo, e il sonno che si prolungava a giorno inoltrato. Quando malgrado la sieroterapia, e malgrado anche il miglioramento della località, le notti insonni, agitate si seguono (il che va di pari passo con la persistenza del rifiuto ai cibi) allora si può assicurare con 90 probabilità su 100 che l'esito sarà infausto.

Insieme all'appetito, insieme ai sonni ritornati, forse anche in conseguenza di questo, cessa l'abbattimento, il malessere che dava al bambino difterico l' impronta di malato gravissimo. I bambini tornano ad essere tranquilli, di buon umore, ad interessarsi dei loro giuochi prediletti, ed è notevole il distacco dell' impressione che si riceve esaminando a 24 ore di distanza un bambino malato per difterite prima e dopo le iniezioni di siero. E questa diversità di impressione si riceve più forte entrando nelle sale di ospedali ove si accolgono i bambini difterici. Chi non ricorda la dolorosa sensazione che ivi si provava prima della sieroterapia, vedendo quella accolta di piccoli candidati alla morte, abbattuti, apatici o agitantisi nelle smanie di una lunga e penosa agonia, col volto cereo, con i colli tumefatti, cogli ostii delle narici ulcerati per sanie colante, o costretti a sforzi penosi ed immani per immettere un poco di aria attraverso le vie stenosate ?! Adesso invece si vedono la più parte dei bambini tranquilli, sorridenti, intenti ai loro giuochi, avidi di nutrirsi, dall'aspetto confortante di malati in cui si intuisce sicura e prossima la guarigione.

Ora credo interessante trattenermi su alcune ricerche da me fatte nelle urine dei difterici curati colle iniezioni di siero, a proposito della presenza in esse dell'albumina, dei peptoni, del sangue, dell' indacano. Come si sa, malgrado le prove in contrario date da Zagari e Calabrese, da Guizzetti, da Mya, da Kahlden e da altri, si è da moltissimi sostenuto che le iniezioni di siero producessero facilmente albuminuria, nefriti, anu-

ria, uremia e morte. La presenza dell'albumina nelle urine dei difterici è stato sempre un fatto abbastanza ovvio anche prima della sieroterapia, in modo che facendo una media, si può dire che veniva trovata nel 40-50 % dei casi, e in una proporzione che variava dai pochi centigrammi ai 10-20 e anche 30 grammi per litro.

Quando l'albumina comparisce nelle urine, lo fa sempre fra il 3° e il 5° giorno dall' inizio della malattia, qualche volta anche più in là e nello stesso periodo della convalescenza. Ora quando si fanno le iniezioni di siero in 2ª o 3ª giornata, e dopo uno o due giorni si vede comparire albumina nelle urine, con quale diritto se ne vuole attribuire al siero stesso la causa, dal momento che il fatto in sè, e l'epoca in cui apparisce, corrisponde esattamente a quello che si è sempre osservato in dipendenza della malattia stessa e prima che la sieroterapia esistesse? Ora io sostengo che l'albuminuria che compare nei difterici sottoposti alle iniezioni di siero, non dipende affatto da queste, ma dalla malattia stessa, e che anzi la sieroterapia modificando rapidamente in meglio le condizioni generali del malato e agendo contro le tossine difteriche che sono quelle che producono le alterazioni degli elementi renali, varrà a prevenire molte albuminurie difteriche, purchè, naturalmente, la cura venga iniziata il più presto possibile, e varrà a curare efficacemente quelle albuminurie, che per effetto dell' intossicamento difterico, già fossero in atto o si manifestassero durante la cura medesima. Quando la cura verrà iniziata in 2ª-3ª giornata, spesso non si potrà impedire l'attacco renale che sarà determinato dalle tossine già da 2-3 giorni circolanti: come non si potranno impedire le stasi renali da insufficienza del muscolo cardiaco (miocarditi tossiche) che portano le rapide comparse o i rapidi aumenti del tasso albuminico delle urine *(Mya, Baginsky)*. Ma questi fatti che si verificavano comunemente prima della sieroterapia, non dovranno certamente venire attribuiti alla medesima, ma costituiranno invece una indicazione perentoria di iniziare e proseguire più energicamente la cura per impedire che nuovi attacchi vengano portati al rene ed al cuore.

Io ho seguito con molta attenzione la ricerca dell'albumina in 40 dei miei malati avuti in cura. Le ricerche sono state sempre fatte con vari metodi (calore e aggiunta di acido acetico,

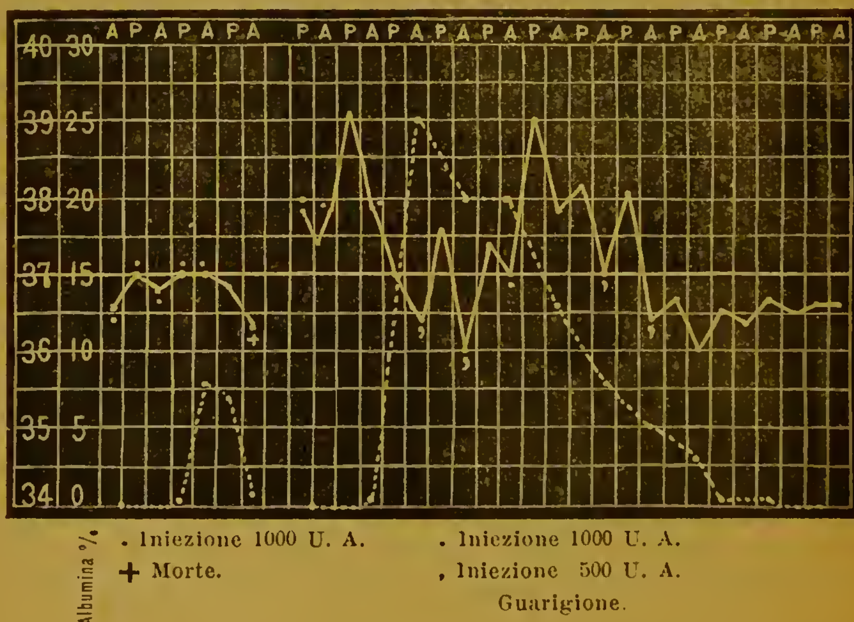
reazione di Heller, ferrocianuro di potassio, reattivo citro-picrico di Esbach, bile acida). Fra questi 40 casi, 35 guarirono e 5 terminarono colla morte. L'urina è stata sempre analizzata prima di cominciare le iniezioni o immediatamente dopo la prima iniezione, e poi successivamente nei giorni seguenti, qualche volta anche due volte al giorno. Nel complesso dei 40 casi, il numero delle analisi è stato di 248.

Fra i 5 casi che morirono, in 4 mancò assolutamente ogni traccia di albumina (9 analisi): in uno, mancante al primo giorno (VI giornata di difterite delle fauci, naso, e laringe con diffusione ai bronchi), se ne presentarono tracce il giorno successivo, e all' indomani, 24 ore prima della morte, la quantità dell'albumina salì all' 8 $^{0}/_{00}$ in coincidenza di fatti constatati di astenia miocardica (polso piccolo, frequente, irregolare, dilatazione acuta dell'aia di ottusità cardiaca); aveva avuto iniettate 4000 unità antitossiche. Si praticò la quinta iniezione insieme ad una iniezione di caffeina. La sera la quantità di albumina era discesa al 7 $^{0}/_{00}$ e la mattina successiva all' 1 $^{0}/_{00}$. Dopo poche ore morì il bambino per sincope (vedi tracciato 16 ove la quantità di al-

Tracciato 16.
Lazi Nazzareno di 5 anni.
Difterite delle fauci. naso, laringe e bronchi.

Tracciato 17.
Manfredi Ines di 1 anno e 10 mesi.
Difterite del.e fauci.

Giorno di malattia VI VII VIII IX | II III IV V VI VII VIII IX X XI XII XIII



bumina è segnata dalla linea punteggiata). Già il fatto di questa diminuzione di albumina depone per il non rapporto colle iniezioni di siero, e lo fa ritenere effetto delle alterate condizioni di circolo per l'astenia miocardica.

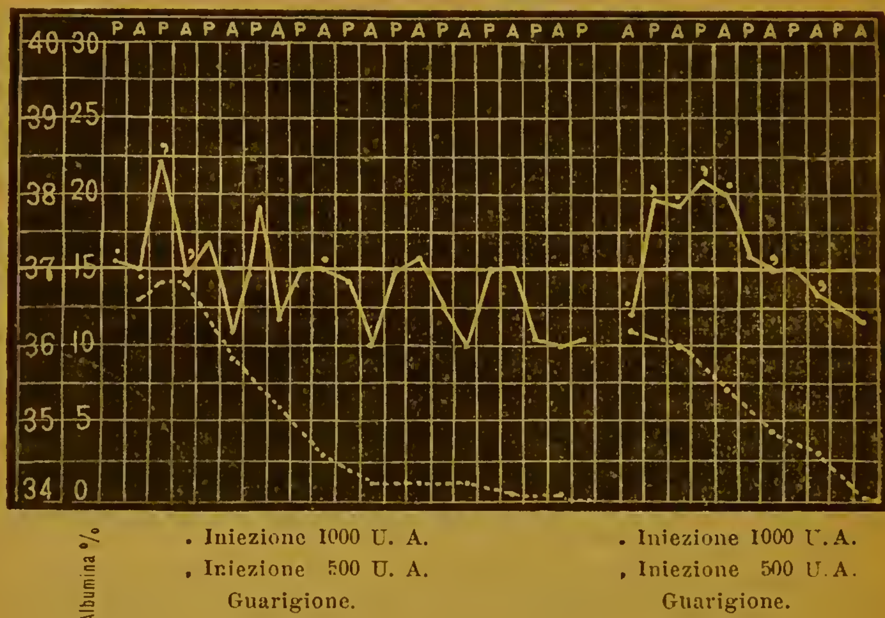
Fra i 35 che sortirono a guarigione, in 27 non comparve mai traccia di albumina (188 analisi), e fra questi ve ne sono alcuni che ebbero anche 4 e 5000 unità antitossiche ed uno perfino 10 000. In 5 (28 analisi) risultò la presenza di tracce di albumina: in 2 esisteva già prima che la cura si iniziasse e dopo 2 giorni scomparve rapidamente. Negli altri 3 essa comparve rispettivamente dopo 4-5-7 giorni dall' inizio della cura, durò 1-2 giorni e poi scomparve. In tre finalmente si riscontrò molta quantità di albumina e questi meritano un cenno speciale e di esser messi a confronto con quello che morì, nel quale l'albumina salì dopo le iniezioni all' 8 $^0/_{00}$, ed in cui per essere essa comparsa dopo le iniezioni di siero, potrebbe venire addebitata alle medesime, benchè come sopra dimostrai la diminuzione successiva dell'albumina malgrado un'altra iniezione, e le condizioni del cuore, dessero chiara ragione della sua presenza. In due l'albuminuria esisteva già all'epoca del loro ingresso nell'ospedale e perciò prima che le iniezioni di siero venissero praticate. In uno, Capocci Andrea con difterite delle fauci in VII giornata, la quantità era del 13 $^0/_{00}$. Nelle prime 24 ore ebbe iniettate 2500 u. i.: il giorno successivo l'albumina salì al 14 $^0/_{00}$. nel mattino, ma già la sera era all' 11 $^0/_{00}$. Furono iniettate successivamente altre 1500 u. i. e l'albumina seguitò a scendere rapidamente sino a raggiungere dopo 4 giorni l' 1-1,5 $^0/_{00}$, ed a scomparire completamente all' 8^0 giorno (vedi la linea punteggiata del tracciato 18 a pagina seguente). Nel secondo caso dato da Rossi Giuseppina di anni 4, si trattava di una difterite delle fauci con diffusione alla laringe (crup) venuta in gravissime condizioni in V giornata di malattia con fatti di imponente debolezza cardiaca per cui furono fatte ripetute iniezioni di caffeina. Presentava fin dal suo ingresso nell'ospedale l' 11 $^0/_{00}$ di albumina nelle urine. Nelle prime 48 ore furono iniettate 4000 u. i., e altre 1000 nei due giorni successivi. Il giorno dopo all' ingresso nell' ospedale già l' albumina era discesa al 10 $^0/_{00}$, e poi al 7, fino a che al sesto giorno era

completamente scomparsa (vedi la linea punteggiata del tracciato 19).

Tracciato 18.
Capocci Andrea di 5 anni.
Difterite delle fauci.

Tracciato 19.
Rossi Giuseppa, 4 a.
Difterite delle fauci
Crup.

Giorno di malattia VII VIII IX X XI XII XIII XIV XV XVI XVII | V VI VII VIII IX X



Un altro caso merita un interesse anche maggiore e può essere messo a confronto di quello che fu seguito da morte e che fu già indicato nel tracciato 16. Si trattava di una bambina di meno che 2 anni di età, Ines Manfredi, che venne all'Ospedale il 3 aprile 1896 per difterite delle fauci. Era in seconda giornata di matattia: l'essudato era esteso alle tonsille, pilastri anteriori e posteriori, velo pendulo, ugola, faringe, fosse nasali posteriori. Vi era notevole adenopatia sotto e retro mascellare. L'esame batteriologico fu positivo per il bacillo di Loeffler, come lo era stato nei casi descritti precedentemente. L'esame dell'urina nei primi due giorni non svelò traccia di albumina. In questi due giorni ebbe iniettate 2000 u. i., e 1000 al terzo giorno. Prima di questa terza iniezione comparve un poco di albuminuria, 0,50 °/oo. Il giorno seguente l'albumina salì all'altissima cifra del 25 °/oo; e sarebbe stato quasi logico, od almeno scusabile avere attri-

buita al siero questa grave albuminuria. Se non che, essendosi in quinta giornata di una difterite a forma abbastanza grave, non si poteva neppure respingere l'ipotesi che quello fosse stato un fatto da doversi riferire non al rimedio, ma bensì alla malattia, come soleva avvenire comunemente prima della sieroterapia. E che anzi, essendo in questo caso l'albuminuria l'esponente di un forte intossicamento difterico, doveva dare essa stessa l'indicazione di insistere con l'unico mezzo che abbiamo per opporci all'intossicamento medesimo, mediante ulteriori iniezioni di siero. Ed io che per altri fatti aveva acquistato di ciò una intima convinzione, proseguii colle iniezioni fino ad iniettarne nei giorni seguenti altre 3000 u. i., raggiungendo così un totale di 6000 u. i. iniettate in una bambina di appena due anni di età. Il risultato fu quale si prevedeva. La cifra dell'albumina scese il giorno successivo al 20 ‰, e restò per altre 24 ore a questa cifra, poi continuò a discendere fino a che il 12 aprile non ve ne erano che 0,50 ‰ (undecima giornata di malattia). Dopo due altri giorni era totalmente scomparsa. L'essudato scomparve completamente alla dodicesima giornata. L'esito fu la guarigione della piccola bambina (vedi la linea punteggiata del tracciato 17, pag. 24).

Ora a me pare che questi fatti provino all'evidenza che l'albuminuria non dipende affatto dal siero, perchè nella massima parte dei casi essa fa difetto: sopra 40 casi essa è stata dimostrata solo in 9; e fra questi essa preesisteva al trattamento sieroterapico in 4. È evidente altresì che la sieroterapia lungi dal produrre e dall'aumentare l'albuminuria serve efficacemente a prevenirla e a curarla quando esiste, e che l'albumina che compare nelle urine dopo le iniezioni di siero non dipende dalle medesime ma dalla difterite stessa. L'albuminuria perciò non costituisce una controindicazione alla sieroterapia, ma è un fatto che richiede anzi un intervento più energico della medesima.

Si è parlato anche della ematuria come di un grave accidente da tenerne responsabile la sieroterapia. Il Treymann fece un gran rumore per un caso di nefrite emorragica acuta, venuta dopo l'iniezione di siero antidifterico. E questo unico caso è servito a dare l'allarme, su tutti i toni, a tutti i cattedratici oppositori, senza pensare alle centinaia di migliaia di iniezioni

da questo lato impunemente praticate. È vero che nella difterite, la nefrite è raramente emorragica, essendo che prevalgono le alterazioni a carico degli epitelii tubulari piuttosto che a carico dei glomeruli. E perciò il vedere una nefrite con ematuria dopo le iniezioni di siero, presta facilmente l'adito ad attribuirne a queste l' origine. Però il fatto che le nefriti emorragiche sono rare nella difterite, non dice che esse sieno assolutamente impossibili, ed anche prima della sieroterapia qualche caso ne è stato descritto. Immediatamente però dopo la comunicazione fatta dal Treymann, lo Schwalbe ne riferì un caso perfettamente identico in un difterico *non curato col siero*. Anzi il Guizzetti di Parma riferisce due casi nei quali un giorno dopo la iniezione di siero comparve la nefrite emorragica, ma aggiunge che ambedue migliorarono rapidamente *seguitando la cura delle iniezioni di siero*.

È importante sotto questo rapporto un caso da me osservato. Una bambina di 5 anni e mezzo di età, Giorgi Annita, era da vario tempo all'ospedale per una pielonefrite probabilmente calcolosa, e che frequentemente presentava oliguria ed ematuria. Il giorno 17 marzo 1896 fu colpita da febbre, le urine furono scarsissime, nere, contenenti sangue, pus e albumina. Il giorno seguente, il medico del reparto si accorse che aveva degli essudati biancastri alle fauci e la inviò nella sala d'isolamento. L'essudato aveva invaso le tonsille, i pilastri, il velo pendulo e l'ugola. Vi era notevole ingorgo dei gangli sotto e retro mascellari. La temperatura era a 39°. Le urine erano scarsissime, di color bruno, contenenti 0,50 di albumina ‰ e nel deposito globuli di pus, emazie, leucociti, scarsi cilindri granulosi e molte cellule epiteliali della vescica. Ebbe iniettate subito 1000 u. i. e per quattro giorni di seguito altre 500, in modo da raggiungere un totale di 3000 u. i. Le condizioni dell'urina si comportarono come appresso:

Giorno: 19	Quantità c. c. 190	Albumina: 0,50 ‰
20	220	0,50
21	234	0,25
22	260	Tracce
23	320	"
24	650	Niente
25	700	"
26	750	"

Il giorno 20 non si osservavano più emazie nel sedimento. Il 23 l'urina era chiara e il sedimento dava solo qualche cellula di pus e qualche elemento epiteliale della vescica. L'essudato scomparve totalmente il 24. Uscì guarita il 27. In questo caso l'ematuria preesisteva alle iniezioni di siero e alla difterite, e la sieroterapia non trovò in essa controindicazione di sorta, perchè le condizioni non ne furono menomamente aggravate, anzi migliorarono rapidamente, non credo del resto per effetto della cura. Lo stesso ragionamento può ripetersi per l'albuminaria.

Villa ed Heckel hanno trovato dopo le iniezioni di siero antidifterico albumosuria e peptonuria, senza però attribuirvi una grande importanza di aggravamento pronostico. Secondo Villa questo fenomeno sarebbe da attribuirsi a speciali trasformazioni subite dal siero inoculato sia nel tessuto sottocutaneo, sia nel tessuto renale, chiarendosi così il modo di eliminazione di notevole quantità di siero e la sua innocuità. Io ho ricercato i peptoni con la reazione del Biuret e con il fosfo tungstato acido in 24 casi, di cui 22 terminati con la guarigione e 2 con la morte. Il numero delle analisi fatte in questi 24 casi, è stato di 62. Solo due volte fra quelli guariti ho potuto constatarne la presenza nelle orine in modo passeggero. Non posso ammettere un rapporto apprezzabile fra la peptonuria e la sieroterapia.

È stata segnalata l' indicanuria in alcuni casi gravissimi di difterite non in rapporto alla sieroterapia, ma in rapporto alla gravezza stessa della intossicazione difterica per probabile disfacimento delle albumine dei tessuti (Giarrè). Io ho ricercato nelle urine l' indacano con il metodo di Jaffè, qualche volta con la modificazione di Obermayer (percloruro di ferro) in 31 casi. Fra questi, cinque terminarono con la morte e il numero delle analisi fu di 9. Solo in uno di essi trovai presente l' indacano in discreta quantità. Fra i 26 guariti (89 analisi) l'indacano è stato assente in 18 casi, 3 ne han presentato appena tracce, in 4 si è trovato in discreta quantità, solo in uno se ne è trovato moltissimo. Nessuna influenza ho potuto notare, esercitarvi le iniezioni di siero. Come pure nessun rapporto ho potuto costatare fra la sua presenza in maggiore o minore quantità e la gravezza della malattia. Lo ho trovato e in grande quantità in

casi leggeri, e in casi di progredito miglioramento, come pure ne ho costatato l'assenza in casi gravissimi.

Le paralisi post-difteriche, sono state nei miei casi molto raramente osservate. Fra i guariti ho avuto solo quattro volte paralisi del velo pendulo e due volte minaccia di paralisi cardiaca. Fra i morti due lo furono per paralisi cardiaca a convalescenza inoltrata (8, 10 giorni) quando già gli essudati pseudo-membranosi erano scomparsi. Si dovrebbe dire per conseguenza che colla sieroterapia le paralisi post-difteriche avvengano molto più raramente, e ciò tanto più sarà vero, quanto più presto la cura venga iniziata in modo da impedire l' azione deleteria delle tossine sugli elementi nervosi. Però è certo che la sieroterapia non impedirà la manifestazione e lo sviluppo delle paralisi quando un attacco tossico sia avvenuto a carico degli elementi nervosi medesimi. Taluni anzi avrebbero notato ora un numero maggiore di fatti paralitici. E ciò potrebbe pure essere vero, perchè molte forme gravi senza la sieroterapia avrebbero portato alla morte senza giungere ai fatti paralitici, mentre adesso molti malati si salvano dalla morte, ma la paralisi viene a testimoniare la gravezza dell' attacco subìto. È naturale il pensare come l' antitossina sia impotente di faccia a lesioni anatomiche già indotte nella fine trama del sistema nervoso dall'avvelenamento difterico, come lo stesso accade per quelle lesioni che interessano l'epitelio renale e le fibre muscolari del miocardio. È perciò che il trattamento istituito in primissimo tempo, varrà certamente a prevenire e rendere più rare le paralisi post-difteriche.

Alcuni fatti secondari, ma di poca importanza, devono realmente mettersi a carico della sieroterapia. Io ho osservato in due casi un eritema scarlattiniforme partito dal sito della puntura e diffusosi rapidamente per un discreto tratto di cute e dileguatosi in 24, 48 ore senza recare alcuna molestia, nè elevazione di temperatura. In otto casi ho avuto una eruzione di orticaria diffusa a tutto il corpo sopraggiunta dopo parecchi giorni, e quando già i fatti generali e locali del processo difterico erano dissipati. In quattro di essi l'eruzione fu accompagnata da febbre a tipo remittente o intermittente irregolare. Mai

ho avuto fatti artralgici (1), mai ecchimosi od ascessi nel punto di iniezione. Questi fatti, più che all'antitossina, devono riferirsi ad alcune sostanze che fanno parte del siero sanguigno, poichè sono state osservate altresì con il siero antistreptococcico, con il siero antitubercolare, e con gli stessi sieri normali. Sembra anzi che alcuni animali, ed anche alcuni cavalli, a preferenza di altri, dieno un siero che più frequentemente espone a queste eruzioni cutanee. Infatti, quasi tutti i casi di eruzioni cutanee da me osservati (6 sopra 8) sono occorsi nei mesi di ottobre, novembre e dicembre 1895. Nessuno ne ho osservato nel presente anno (38 casi).

Da qualche mese sto studiando insieme al mio aiuto dott. Giovanni Memmo la tossicità del bacillo di Loeffler in rapporto alla sua morfologia, alle forme cliniche, alle associazioni microbiche, ecc. i cui risultati in breve pubblicheremo. In due casi abbiamo fatto tale ricerca prima e dopo l' intervento sieroterapico. In un caso si trattava di una difterite delle fauci del naso e della laringe con bronco-polmonite bilaterale e che morì dopo 10 giorni, dopo aver ricevuto 6000 u. i. L'esame batteriologico aveva dato in vita e dopo morte bacillo di Loeffler, streptococco (abbondante), stafilococco piogeno aureo e pneumo bacilo di Friedländer. La dose minima di tossina ricavata dal bacillo di Loeffler prima della cura, capace di uccidere una cavia, fu di 0,7 per 100 grammi di peso dell'animale, mentre quella data dal bacillo preso all'autossia fu di 1 $^0/_0$. Nel secondo caso morto per setticoemia strepto-stafilococcica dopo 5 giorni di cura con 4000 u. i. mentre la dose minima mortale di tossina fu di 0,7 $^0/_0$ prima della cura, quella ricavata dal bacillo preso dopo la morte, alla dose di 2 $^0/_0$ ancora non aveva ucci-

(1) Dopo fatta questa comunicazione ne ho osservato un caso in un bambino di 5 anni dimorante in una villa vicina a Roma. Aveva avuto un attacco piuttosto grave di difterite delle fauci e del naso da cui era guarito, avendo avuto iniezioni di siero in proporzione di 3500 u. i. Dopo 14 giorni fu colto da gravi artralgie all'articolazione coxofemorale destra e del ginocchio dello stesso lato. Vi era febbre. Durarono circa due giorni e furono anche accompagnate da un'eruzione scarlattiniforme. Dopo circa 10 giorni ebbe una minaccia di paralisi cardiaca. Ora è del tutto guarito.

so una cavia dopo 4 giorni. Per quanto due soli fatti non bastino a far stabilire conclusioni degne di valore, pure parrebbe potersi credere che sotto la cura dei sieri guaritori il bacillo di Loeffler venga a trovarsi in un terreno sfavorevole di coltura per cui da una parte verrebbe a perdere il potere di attecchire e diffondersi nelle mucose (osservazioni cliniche e sperimentali) e d'altra parte verrebbe a perdere gradatamente la sua tossicità.

Non ho molte osservazioni personali concernenti il potere immunizzante preservativo delle iniezioni di siero. Tutte le volte però che ho avuto a curare difterici, ho fatto inoculazioni preservative nei bambini che erano stati a contatto col malato. Ho inoculato così 35 bambini con una dose che ha variato dalle 200 alle 400 u. i. Nessuno di questi bambini è stato colpito da difterite. È vero che ciò non ha nessun valore probativo per l'azione preservativa del siero, perchè si sa che la difterite è un contagio non molto diffusibile. Del resto si citano anche dei casi di bambini colpiti da difterite malgrado la tentata cura preservativa, però in proporzioni minime, inferiori al 2 $^0/_0$: e in quelli attaccati, la forma si presenta in genere più mite, con una mortalità non superiore al 2 $^0/_0$. Però si comprenderà come tali cifre non sieno tali da assicurare completamente sulla reale efficacia dell'azione immunizzante del siero, non essendo possibile fare paragoni, ed essere sicuri che i bambini iniettati preventivamente, sieno stati salvati dalla difterite per il dato e fatto della iniezione, o piuttosto perchè non dovevano, per loro condizioni speciali, venire attaccati. Più probativa sarebbe la bassa cifra della mortalità (2 $^0/_0$) di quelli che vennero attaccati dopo la immunizzazione. L'appunto che viene fatto alle iniezioni profilattiche, è che la loro azione è di corta durata, 5-6 settimane, al *maximum* 10 (Behring). Per quanto sarebbe desiderabile avere un mezzo che proteggesse più a lungo, pur non ostante non mi sembra sia disprezzabile pure una immunizzazione temporanea, quando si pensi che questa può salvare da quel dato caso di contagio singolo, fino a che il focolaio infettivo non sia estinto. In caso di epidemie poi, si potrebbe pure ripetere la iniezione ogni 6–8 settimane. Anche queste iniezioni preventive sono assolutamente innocue e non si saprebbe com-

prendere che fosse altrimenti, data la innocuità delle forti dosi curative. Sarebbe strano che 1-2 c. c. di siero riuscissero nocivi ad un bambino che sta bene, mentre non fanno alcun danno 50-60 c. c. ed anche più ad un bambino depresso da una gravissima malattia. I pochissimi casi di morte improvvisa dopo le iniezioni preventive di siero antidifterico, come p. es. quello avvenuto al figlio del prof. Langerhans, non debbono affatto venire addebitati al siero, perchè questo, pure che sia alterato, non può contenere mai una sostanza tossica così potente da uccidere in cinque minuti. Di più si sa che un cavallo fornisce per ogni salasso non meno di 4-500 dosi di siero, e sarebbe inesplicabile come una sola di queste, dovesse riuscire fatale. Nemmeno la dose di acido fenico contenuta nel siero di Behring (0,50 $^0/_0$) può assolutamente riuscire nociva come è stato dimostrato da molti esperimenti all'uopo praticati. Quei casi di morte rapida debbono essere attribuiti a cause puramente accidentali, p. es. ad ingresso di bolle di aria nelle vene di cui basta $^1/_4$ di c. c. per portare la morte rapida con difficoltà di respiro e cianosi (Siebert e Schwyzer), oppure ad asfissia per aspirazione, nelle vie del respiro, di contenuto gastrico rejetto, come l'autossia dimostrò essere avvenuto nel caso di Langerhans (Strassmann).

Per concludere, dirò che mentre è dimostrato come il siero antidifterico sia perfettamente innocuo, d'altra parte l'efficacia della sua azione curativa contro la difterite, non può più in alcun modo porsi in dubbio. E siccome si tratta di una malattia di estrema gravezza, così credo debba ritenersi sommamente colpevole quel medico che dinnanzi ad un caso pure sospetto, trascuri di mettere in pratica questo nuovo sussidio terapeutico; come sarebbe da ascriversi a colpa del medico la morte in casi di grave infezione malarica in cui la somministrazione della chinina fosse stata omessa, o praticata troppo tardi, o in dosi insufficienti.

———

DISCUSSIONE.

Dott. Blasi. — L' importante comunicazione del collega Concetti conclude per la grande efficacia curativa del siero antidifterico. Sebbene io non abbia avuto occasione di fare una larga sperimentazione di questo rimedio, o come curante o come consulente, pure il risultato che ho veduto è stato tale da fare nascere in me la convinzione sul suo grande valore terapeutico. Ciò che mi ha colpito fu la rapidità dell'azione ch'esso spiegava, sia sui fenomeni generali e specialmente sulla febbre, sia sulla località della quale in brevissimo tempo, in poche ore talvolta, migliorava le condizioni.

Però volendo misurare il grado relativo terapeutico colle proporzioni delle guarigioni o delle morti, sarei di parere dovesse la sperimentazione effettuarsi nelle forme epidemiche della malattia. È allora che la malattia spiega la sua natura genuina e tutta la sua gravezza; ed è allora pure che si può meglio saggiare la forza del rimedio, e misurare la sua efficacia relativamente agli altri sistemi curativi.

Ora, per ciò che riguarda la statistica propria, presentata dall'egregio collega, non mi pare sia stato applicato questo principio. In tutto il periodo ch'è corso dopo la scoperta del siero antidifterico, non abbiamo qui in Roma avuto occasione di epidemie difteriche. Quindi i casi occorsi furono in grandissima parte benigni e solo assai eccezionalmente gravi. Mi parrebbe di dover avere a calcolo questo fatto pei nostri giudizi.

Non so se nella rassegna delle osservazioni tratte dai periodici e da altre pubblicazioni, specie estere, esse appartenessero ad epidemie, ovvero fossero indistintamente considerate. E tutto ciò per avere un giusto punto di partenza sull'apprezzamento di tutti i fatti clinici e terapeutici, che possono darci la portata di un criterio fra il nuovo metodo di cura e gli ordinari mezzi terapeutici di cui ci servivamo prima dell'applicazione del siero.

Desidererei intorno a ciò una spiegazione.

Il dott. Egidi si associa al Concetti ed al Blasi, deplorando lo scetticismo di alcuni colleghi contro la sieroterapia; egli finora ha

curato 55 casi di difterite col siero di Behring, dei quali 16 affetti da difterite delle fauci e 39 da quella laringea o crup.

Fra i primi 16, ha avuto due morti, nei quali però la cura fu incominciata molto tardi.

Fra i 39 casi di crup, ne furono intubati 21, dei quali morirono 9, i più dei quali entrati in cura ed operati, quando già la malattia aveva prodotto un enorme attossicamento.

Il prof. Concetti risponde alla osservazione del dott. Blasi a proposito della difterite avuta in Roma nel tempo in cui fu attuata la sieroterapia, che occorre distinguere due periodi.

Il primo che va dalla fine del 1894 a tutto l'ottobre 1895 in cui non vi fu veramente epidemia, e i casi che occorsero furono piuttosto benigni. E ciò egli dichiarò nella comunicazione fatta nell'anno decorso all'Accademia stessa. Nel secondo periodo però, che comincia col novembre 1895 a tutt'oggi, vi è stata in Roma una veramente grave epidemia, tanto per il numero dei casi che per la loro gravezza.

Infatti nei 12 mesi dal novembre 1894 a tutto ottobre 1895, il numero dei casi da lui curati fu di 27 con 4 morti (14,81 %): mentre negli otto mesi successivi, ossia dal novembre 1895 al giugno 1896, il numero dei casi fu di ben 50 con 12 morti (24 %). Il che dimostra l'entità della epidemia attuale, tanto per ciò che riguarda la morbilità che la mortalità. Deve poi aggiungere che fra i guariti vi furono anche molti casi gravissimi come viene dimostrato dalle molte localizzazioni laringee, da ciò che ha riferito a proposito delle condizioni dell'urina, ecc.

Nel 1895 in Roma furono denunziati solo 69 morti per difterite e crup; mentre questa cifra è già di 41 nel periodo che corre dal 1° gennaio al 16 maggio 1896.
